

JURNAL KEDOKTERAN YARSI

ISSN : 0854-1159, VOL. 11 NO. 1 JANUARI - APRIL 2003

TERAKREDITASI SEBAGAI JURNAL ILMIAH

SK.DIRJEN.DIKTI DEPDIKBUD RI N0.111/DIKTI/KEP/1998 TGL. 8 APRIL 1998

DAFTAR ISI

Artikel penelitian / Research article:

- Study of phylogenetic relationship among five (sympatric) species of the An. hyrcanus group (diptera: culicidae) crossing experiment and electrophoresis*
Damar Tri Boewono 1
- Memori penderita usia lanjut di Poliklinik Saraf RS Dr Kariadi Semarang**
Memory among the elderly patients in neurology outpatient clinic Dr. Kariadi Hospital - Semarang
Amin Husni 13
- Efektivitas formulasi cair *Bacillus thuringiensis* H-14 galur lokal dan vectobac 12 AS (Bt H-14) terhadap *Anopheles maculatus* di Kecamatan Kokap Kabupaten Kulon Progo DIY**
The effectivity of liquid formulation of Bacillus thuringiensis H-14 local strain and vectobac 12 AS (Bt H-14) towards Anopheles maculatus in Kokap District Kulon Progo Regency DIY
Blondine Ch. P, Soesanto Tjokrosonto, Mohamad Hakimi 21
- Efek *Coriandri fructus* (ketumbar) terhadap permulaan tidur, awal dan lamanya *Rapid Eye Movement Sleep* (REMS)**
The effect of Coriandri fructus (ketumbar) on the onset of sleep, beginning and duration of Rapid Eye Movement Sleep (REMS)
Lili Indrawati, Agus A. Dahlan, Truly D. Sitorus 31
- Efektivitas pengawasan pengobatan melalui program pengobatan perseorangan tuberculosis dengan kartu berobat terhadap keteraturan berobat penderita di wilayah kotamadya Banjarmasin**
The effectiveness of treatment supervision to individual tuberculosis treatment program using therapeutic card in monitoring the discipline of the patient in Banjarmasin
Mohammad Isa, Windu Nafika 39
- Perbandingan hasil pemeriksaan ELISA dan MLPA untuk mendeteksi IgM Phenolic Glycolipid-I (PGL-I) pada penderita lepra multibasiler**
The comparison of the results of ELISA and MLPA test to detect the IgM Phenolic Glycolipid-I (PGL-I) in multibacillary leprosy patients
Yadi, M Sabir, Mochammad Hatta 43
- Studi kepustakaan / Review article:**
- Pertimbangan yang rasional dalam pemilihan kortikosteroid topikal (KST)**
The rational consideration in selection of topical corticosteroid
Herri S. Sastramihardja 47
- Program menjaga mutu dalam pelayanan kedokteran keluarga**
Quality assurance program in the service of family physician
Anies 52
- Medicated urethral system for erection (MUSE): cara alternatif untuk mengobati pasien disfungsi ereksi**
Medicated urethral system for erection (MUSE): an alternative procedure to treat erectile dysfunction patient
Yuni Ahda and Nukman Moeloek 57
- Keantigenan spermatozoa dalam proses reproduksi**
The antigenicity of spermatozoa in reproduction process
Dwi Ari Pujianto dan Dwi Anita Suryandari 62
- Vaccination as a public health tool of typhoid fever prevention and control**
Regina Satya Wirahardja 67
- Pengobatan filariasis limfatik dengan Diethylcarbamazine (DEC), albendazole, kombinasi DEC-albendazole dan ivermektin-albendazole**
Lymphatic filariasis treatment with Diethylcarbamazine (DEC), Albendazole and combination of DEC Albendazole and ivermectin-albendazole
Tri Wulandari Kesetyaningsih 77
- Hematotoksitas timah hitam (Pb) pada pekerja terpajan Pb**
Lead (Pb) hematotoxicity on worker with lead exposure
Nendyah Roestijawati 81



Diterbitkan oleh :
Lembaga Penelitian Universitas YARSI
Jakarta

EFEK *CORIANDRI FRUCTUS* (KETUMBAR) TERHADAP PERMULAAN TIDUR, PERMULAAN DAN LAMANYA *RAPID EYE MOVEMENT SLEEP (REMS)*

The Effect of Coriandri fructus (Ketumbar) on the Onset of Sleep, the Onset and Duration of Rapid Eye Movement Sleep (REMS)

Lili Indrawati, Agus A. Dahlan, Truly D. Sitorus

Keywords sleep medicine, quality of sleep

Abstract Indonesian people still confess and use traditional remedy up to now. One of the traditional remedies that empirically used as hipnotic sedative is *Coriandri fructus*. The goal of this experiment is to find out whether *Coriandri fructus* can be used as sleep medicine by measuring sleep quality that is induced by *Coriandri fructus*.

This experiment is a true experiment with single subject research, which has been done to 11 men that fulfill inclusion criteria, who are chosen using purposive sampling. Each sample sleeps three times, 7.5 hours in each sleep that observed through overnight polysomnography. Lorazepam induces the first sleep, the second sleep is control (placebo), and *Coriandri fructus* induces the third sleep. Parameters used in this experiments are Sleep Onset Latency, Rapid Eye Movement Sleep Onset Latency, and Total Time in REM.

This study shows that the effect of lorazepam and *Coriandri fructus* on sleep parameter is various. *Coriandri fructus* doesn't tend to have inconvenient effects on sleep. Lorazepam has adverse effect on REMS parameters. Sleep induced by *Coriandri fructus* tends not to be different compared to the one induced by placebo, meanwhile sleep induced by lorazepam has lower quality compared to the one induced by placebo

Correspondence:

dr. Lili Indrawati, MKes., Departement of Pharmacology, YARSI UNIVERSITY School of Medicine, Jakarta, Jln LetJen Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta 10510, Telephone: (021)4206674, 4206675, 4206676 Fax.: 4243171 Email: lili_zain@yahoo.com

Kata kunci kualitas tidur, *sleep medicine*

Abstrak Sampai saat ini masyarakat masih mengakui dan memanfaatkan obat tradisional. Salah satu obat tradisional yang secara empiris bersifat hipnotik sedatif adalah *Coriandri fructus*. Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah *Coriandri fructus* dapat dipergunakan sebagai obat tidur dengan melihat gambaran kualitas tidur yang diinduksi *Coriandri fructus*. Penelitian ini adalah eksperimental murni dengan rancangan sama subjek pada 11 orang pria yang memenuhi kriteria inklusi, yang dipilih secara *purposive sampling*. Pada setiap sampel dilakukan tiga kali tidur malam selama masing-masing 7,5 jam yang dipantau melalui *overnight polysomnography*. Tidur pertama diinduksi Lorazepam, tidur kedua kontrol (plasebo), dan tidur ketiga diinduksi *Coriandri fructus*. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah Masa Laten Onset Tidur, Masa Laten Onset *Rapid Eye Movement Sleep*, dan Waktu Keseluruhan Tidur *REMS*. Penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh *Coriandri fructus* dan Lorazepam pada parameter tidur bervariasi, apabila dibandingkan *Coriandri fructus* cenderung tidak memiliki pengaruh buruk. Sedangkan lorazepam memiliki pengaruh buruk pada parameter *REMS*. Tidur yang diinduksi *Coriandri fructus* cenderung tidak terlihat berbeda kualitasnya bila dibandingkan dengan kontrol, sementara tidur yang diinduksi lorazepam terlihat lebih rendah kualitasnya bila dibandingkan dengan kontrol.

Sekitar 30 % dari populasi di Amerika, mengeluh tidak dapat beristirahat pada malam hari, sedangkan di Brazil sekitar 40 % dari populasi mengalami hal yang sama. Dari penelitian *WHO* dilaporkan bahwa sebanyak 27% dari 26.000 pasien di pelayanan kesehatan primer di 15 negara mengalami insomnia persisten (Lamberg, 1997).

Insomnia dapat menimbulkan masalah bagi individu maupun masyarakat, antara lain menyebabkan peningkatan kecelakaan lalu lintas, ketidakhadiran dan kecelakaan di tempat kerja, serta menurunkan prestasi siswa di kelas. Hal tersebut sebagai akibat insomnia di siang hari menyebabkan penurunan kewaspadaan, konsentrasi, dan daya ingat serta suasana hati depresif. Penderita insomnia kronik sering menyatakan bahwa insomnia dapat merusak kualitas hidup mereka. Penelitian prospektif jangka panjang selama 34 tahun terhadap 1000 mahasiswa pria di Universitas Johns Hopkins menunjukkan bahwa insomnia pada laki-laki muda berhubungan dengan gangguan psikiatrik terutama gangguan depresi dan *distress* (Lamberg, 1997).

Benzodiazepin adalah hipnotik yang paling banyak diresepkan untuk pasien insomnia oleh karena dapat menyebabkan kantuk dengan cara memperpendek masa laten permulaan tidur. Lorazepam, salah satu golongan benzodiazepin, pada dosis terapi secara umum menekan aktivitas fisik, menurunkan respon terhadap rangsangan emosi, dan bersifat menenangkan, namun lorazepam mempengaruhi distribusi dan lamanya *Rapid Eye Movement Sleep (REMS)* dan *Slow Waves Sleep (SWS)* (Carskadon dan Dement, 1994). Hampir semua benzodiazepin meningkatkan latensi *REMS* dan memperpendek lamanya *REMS* (Hobbs, *et al.*, 1996 dan Nishino, *et al.*, 1998). Efek samping obat golongan benzodiazepin sangat

bervariasi akibat depresi fungsi susunan saraf pusat. Efek samping yang muncul berhubungan dengan dosis, sehingga pemberian lorazepam pada pasien berobat jalan harus hati-hati karena dosis yang relatif rendah dapat menyebabkan kantuk, berkurangnya kemampuan dalam pengambilan keputusan dan berkurangnya ketrampilan motorik, kadang-kadang sangat berpengaruh terhadap kemampuan mengemudi, kinerja dalam pekerjaan, dan hubungan personal (Trevor dan Way, 1998).

Penelitian yang telah sering dilakukan untuk mengetahui fungsi tidur *REM* menduga otak yang aktif pada tidur *REM* berfungsi untuk konsolidasi memori, sintesis informasi yang baru atau yang diadaptasikan, atau penempatan informasi ke dalam suatu kerangka asosiasi internal. Suatu penelitian pada binatang memperlihatkan bahwa tidur *REM* meningkat setelah pelatihan (*learning*) dan bahwa kehilangan tidur *REM* setelah pelatihan mengakibatkan penurunan retensi (Bonnet, 1994).

Tidur REM mungkin membantu dalam konsolidasi *learning* (Hobbs, *et al.*, 1996). Meskipun belum diketahui dengan pasti fungsi dari tidur *REM* dan *SWS*, tetapi jelas bahwa manusia membutuhkan tidur *REM* maupun *SWS* karena setelah dilakukan deprivasi terhadap tidur *REM* maupun *SWS*, subjek akan meningkatkan jumlah maupun lamanya tidur *REM* atau *SWS* pada malam *recovery* (Bonnet, 1994).

Kualitas tidur yang baik umumnya menunjukkan *Sleep Onset Latency (SOL)* yang tidak terlalu panjang dan *Number of Stage Shift (NSS)* yang tidak terlalu sering. Selain itu jumlah *SWS* harus cukup khususnya pada dua sampai empat jam pertama (Gaillard, 1994),

sedangkan episode tidur *REM* diharapkan menjadi sangat dominan pada sepertiga bagian terakhir malam (Carskadon dan Dement, 1994).

Obat-obatan yang menginduksi tidur, seperti benzodiazepin, antihistamin, antidepresan, dan barbiturat dapat menimbulkan kekantukan pada hari berikutnya (kekantukan di siang hari). Kekantukan di siang hari juga berhubungan dengan kualitas dan kontinuitas tidur pada malam sebelumnya (Roth, *et al.*, 1994). Kekantukan yang terjadi pada hari berikutnya disebabkan oleh waktu paruh eliminasi obat yang panjang dan menurunnya kualitas tidur yang disebabkan pengaruh obat-obatan terhadap distribusi dan lamanya *SWS* dan *REM*

Kekantukan berhubungan dengan ratusan hingga ribuan kecelakaan kendaraan bermotor di Amerika Serikat setiap tahun. Kekantukan juga diperkirakan sebagai salah satu faktor penyebab kelalaian manusia dalam malapetaka di tempat kerja, seperti yang terjadi di pusat tenaga nuklir Chernobyl dan *Three Mile Island*, pusat antariksa NASA, dan *Exxon Valdez oil spill*. Bencana tersebut mengakibatkan kematian, cacat, dan kerugian jutaan dolar (Mitler *et al.*, 1988; Carskadon, 1994; Leger, 1994).

Kekantukan menyebabkan memburuknya fungsi kognitif, kurangnya motivasi dan inisiatif, serta kehilangan tenaga (Carskadon dan Dement, 1987). Hipnotik yang ideal seharusnya dapat menginduksi tidur dengan cepat tanpa menyebabkan sedasi pada hari berikutnya (Nishino, *et al.*, 1998).

Dengan semakin meningkatnya keluhan insomnia, misalnya di Amerika meningkat dari 27% menjadi 30% (Mendelson, 1995, Lamberg, 1997) maka diperlukan obat alternatif di

samping obat yang sudah ada. Selain itu akibat yang dapat ditimbulkan baik yang disebabkan oleh insomnia maupun obat yang diminum untuk mengatasi insomnia juga merupakan alasan dibutuhkannya obat alternatif. Obat alternatif ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas tidur, dengan efek samping minimal dan mudah didapat oleh masyarakat. Obat alternatif yang masih banyak dimanfaatkan oleh penduduk Indonesia adalah obat asli Indonesia yang berasal dari tumbuhan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat *Coriandri fructus* sebagai obat tidur, dengan melihat efeknya terhadap gambaran kualitas tidur malam hari melalui pengukuran permulaan tidur, permulaan serta lamanya tidur *REM*.

Bahan dan Cara Kerja

Bahan yang diuji adalah *Coriandri fructus* dikeringkan menggunakan oven, selanjutnya dibuat serbuk. Kemudian ditimbang sebanyak 3 gram dan dimasukkan ke dalam kapsul. Obat pembanding yang akan digunakan yaitu Lorazepam (2 mg).

Dalam penelitian ini telah dipergunakan peralatan sebagai berikut 1 set *DG Discovery* dari *Medelec* beserta kelengkapannya. *DG Discovery* adalah sebuah instrumen yang dibuat *Medelec*, Inggris, yang digunakan sebagai alat perekam gelombang listrik pada badan manusia, khususnya gelombang otak. Dalam penelitian ini yang direkam hanya tiga macam gelombang, yaitu *Electroencephalogram (EEG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), *Electro-oculogram (EOG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), dan *Electromyogram (EMG)* sebanyak sepasang (dua *channel*). Hasil perekaman disimpan dalam *optical disc*.

Cara Kerja

Rancangan Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *single subject research* atau rancangan sama subjek (McGuigan, 1990) pada 11 orang subjek. Penelitian ini membandingkan antara *Coriandri fructus*, Lorazepam dan kontrol. Data yang terkumpul dari penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang nantinya dibahas secara kuantitatif.

Pengukuran Parameter Penelitian

- 1) Masa Laten Permulaan Tidur (*Sleep Onset Latency*); adalah waktu yang dibutuhkan oleh subjek sejak lampu dimatikan sampai masuk tidur fase 1 minimal 1 menit;
- 2) Masa Laten Fase Tidur Gerakan Bola Mata Cepat (*REM Onset Latency*); adalah waktu yang dibutuhkan oleh subjek dari jatuh tertidur sampai masuk fase *REMS* yang pertama;
- 3) Jumlah keseluruhan (dalam menit) episode *REMS*;
- 4) Jumlah (dalam menit) episode *REMS* pada 2,5 jam terakhir tidur;

Metode Penarikan Sampel

Pada penelitian ini subjek dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* (Shaughnessy & Zechmeister, 1994), berdasarkan kriteria sebagai berikut:

Kriteria inklusi subjek yaitu pria sehat, umur 20-25 tahun, bebas obat termasuk obat yang diresepkan oleh dokter, mempunyai kebiasaan tidur paling sedikit 7 jam sehari, mulai sekitar jam 21.00-22.00.

Kriteria eksklusi adalah penyakit fisik, merokok, penyakit alergi misalnya rhinitis alergika, dermatitis, dan asma, memiliki keharusan untuk sering terbangun di malam hari, memiliki kebiasaan tidur siang, dan peminum alkohol.

Subjek yang memenuhi syarat dan bersedia terlibat sebagai subjek penelitian diminta mengisi Lembar Persetujuan Uji Klinik.

Besar sampel diketahui berdasarkan rumus dari Pope dan Bellamy (1995) :

$$n = 3 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * SD^2 / \Delta^2$$

Jumlah subjek yang diperlukan untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis sebesar 20 % antar perlakuan, dengan tingkat kebermaknaan (α) 0,05, dan tingkat kepastian ($1-\beta$) 80%, simpangan baku untuk setiap observasi 15%, adalah sebanyak 11 orang.

Prosedur Pengumpulan Data

Data diperoleh dari hasil perekaman gelombang aktivitas otak dan otot, serta gerakan bola mata melalui polisomnografi sepanjang malam pada 33 kali tidur masing-masing selama

7,5 jam oleh 11 orang subjek. Setiap subjek tidur tiga kali yang disebabkan oleh tiga obat yang berbeda, tidur pertama yang disebabkan Lorazepam, tidur kedua oleh plasebo, dan tidur ketiga oleh *Coriandri fructus*. Periode *wash out* setelah meminum Lorazepam adalah empat sampai lima hari.

Persiapan Subjek

Subjek harus melakukan beberapa persiapan sebelum penelitian tidur dilakukan, yang pada setiap persiapan diberikan petunjuk-petunjuk. Petunjuk-petunjuk ini dimaksudkan agar terjadi kesamaan pada setiap kali tidur guna mengurangi bias. Persiapan tersebut dibagi menjadi dua, yaitu tiga hari sebelum penelitian dan pada hari dilakukannya penelitian.

Metode Analisis

Metode analisis data menggunakan *one-way of variance*. Perbandingan antara *Corianri fructus* dengan plasebo dan lorazepam dianalisis menggunakan metode *Tukey* dengan asumsi data memiliki distribusi yang normal dan memiliki variasi yang sama. Seluruh perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan program *Statistical Program for Social Science 10.0.1*.

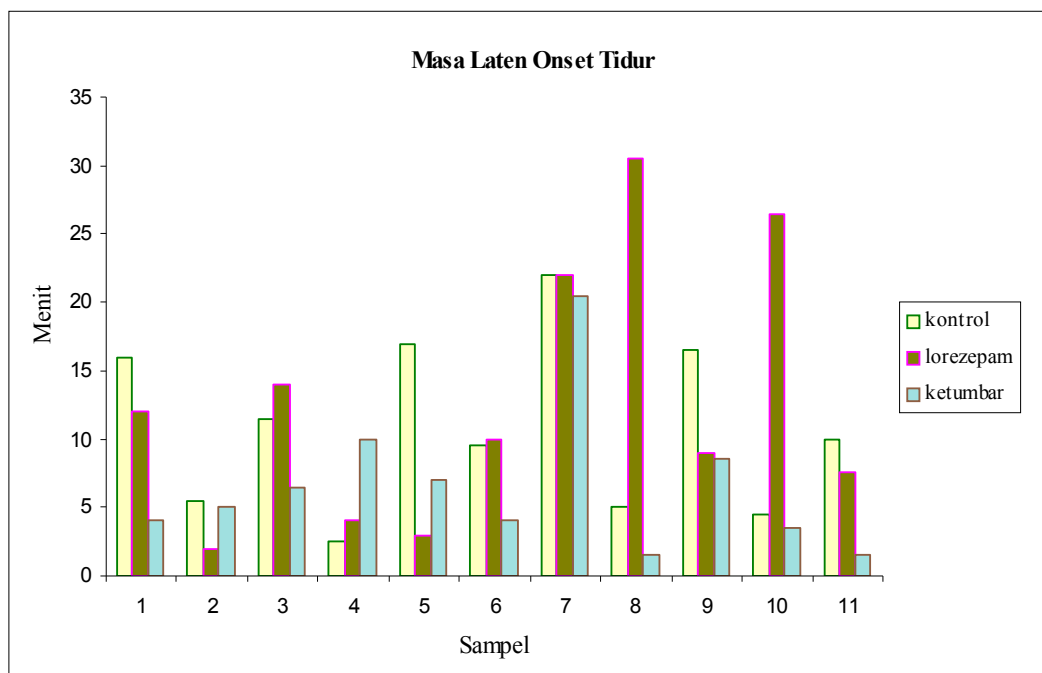
Hasil Penelitian

Dari hasil pemeriksaan fisik seluruh subjek dinyatakan sehat. Dari data hasil pemeriksaan laboratorium darah subjek yang diperoleh sebelum penelitian tidur malam dilakukan menunjukkan bahwa seluruh subjek mempunyai fungsi hati dan ginjal, serta jumlah sel darah dan trombosit yang normal.

Seperti yang telah dinyatakan pada cara kerja, bahwa tiga hari sebelum sampel menjalani polisomnografi sepanjang malam, ia diharapkan tidur dan bangun pada waktu yang sama. Catatan harian tidur dan jaga tiga hari menjelang penelitian tidur malam. menunjukkan rata-rata lamanya tidur yang hampir sama. Dari kesebelas orang sampel tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara lama tidur sampel yang satu dengan yang lainnya , sehingga dapat dianggap variasi yang ada pada polisomnografi sepanjang malam masing-masing sampel bukan karena pengaruh dari lama tidur sampel tiga hari sebelumnya.

Masa Laten Permulaan Tidur

Grafik 1. Masa Laten Permulaan Tidur selama polisomnografi sepanjang malam pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.



Rata-rata masa laten permulaan tidur untuk tidur kontrol adalah $10,91 \pm 6,3$ menit. Sedangkan rata-rata untuk tidur yang diinduksi lorazepam adalah $12,77 \pm 9,63$ menit dan untuk tidur yang disebabkan oleh *Coriandri fructus* adalah $6,55 \pm 5,35$ menit. Hasil ANOVA untuk . Masa Laten Permulaan Tidur $p = 0,141$.

Grafik 1 memperlihatkan masa permulaan tidur selama pengukuran polisomnografi sepanjang malam pada tidur yang diinduksi oleh lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*. Parameter masa laten permulaan tidur dipergunakan untuk melihat efektivitas *Coriandri fructus* dalam mempercepat tidur dibandingkan dengan lorazepam.

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil *crossover* pada Grafik 1 di atas (hasil ANOVA $p > 0,05$). Namun dapat kita lihat bahwa *Coriandri fructus* cenderung berfungsi mempercepat tidur dibanding lorazepam maupun kontrol atau dengan kata lain memperpendek masa laten permulaan tidur. Sepuluh dari sebelas subjek memperlihatkan masa laten permulaan tidur lebih cepat pada tidur yang disebabkan oleh *Coriandri fructus* dibanding tidur yang diinduksi plasebo dan lorazepam.

Masa Laten Terjadinya Episode Pertama REMS

Tabel 1 memperlihatkan masa laten terjadinya episode pertama REMS. Parameter masa laten terjadinya episode pertama REMS dipergunakan untuk mengetahui bagaimana Lorazepam dan *Coriandri fructus* mempengaruhi awal terjadinya episode pertama dari REMS. Lorazepam cenderung memperpanjang masa laten terjadinya episode pertama REMS.

Tabel 1 Masa laten terjadinya episode pertama *REMS* selama polisomnografi sepanjang malam pada subjek yang tidur yang disebabkan oleh lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*. Hasil ANOVA untuk masa laten terjadinya episode pertama *REMS* $p = 0,481$.

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	192.5	178	225
B	146	86	57
C	59.5	102.5	139.5
D	122.5	243	282
E	218	31.5	90.5
F	64.5	82	73.5
G	200	109.5	132
H	134	71	156
I	178	84	101.5
J	190	147	229.5
K	244	238.5	139.5
Rata-rata	159.00	124.82	147.82
Standar Deviasi	59.823	68.960	70.916

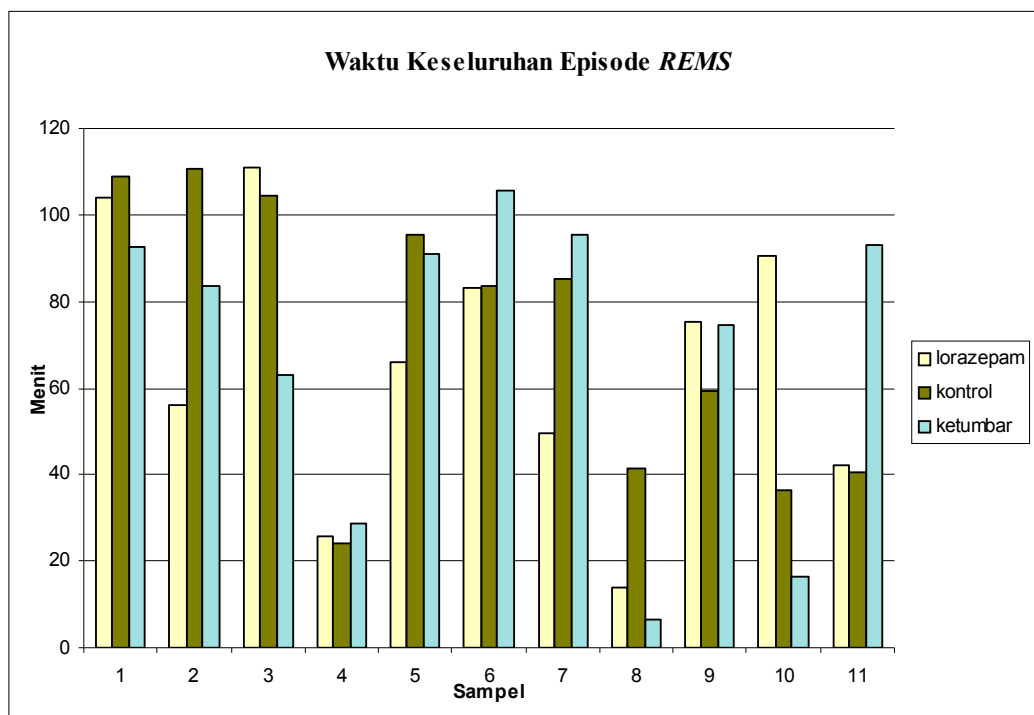
Waktu Keseluruhan Episode *REMS*

Grafik 2 memperlihatkan waktu keseluruhan episode *REMS*. Parameter waktu keseluruhan *REMS* dipergunakan untuk mengetahui bagaimana lorazepam dan *Coriandri fructus* mempengaruhi lamanya *REMS*.

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil *crossover* pada Grafik 2 di bawah (hasil ANOVA $p > 0,05$). Sedangkan rata-rata Waktu Keseluruhan *REMS* selama polisomnografi sepanjang malam pada subjek yang tidur yang disebabkan oleh plasebo (kontrol) adalah 71,8

$\pm 32,255$ menit. Sedangkan rata-rata Waktu Keseluruhan *REMS* selama polisomnografi sepanjang malam pada subjek yang tidur disebabkan oleh lorazepam adalah $65,2 \pm 31,135$ menit dan pada subjek yang tidur diinduksi *Coriandri fructus* adalah $68,2 \pm 34,955$ menit. Hasil ANOVA untuk Waktu Keseluruhan *REMS*. Hasil ANOVA untuk Waktu Keseluruhan *REMS* $p = 0,895$.

Grafik 2 Waktu Keseluruhan Episode *REMS* selama polisomnografi sepanjang malam pada subjek yang tidur disebabkan oleh lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.



Pembahasan

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa ketumbar cenderung mempercepat tidur, 90,9% subjek yang tidur diinduksi ketumbar memiliki masa laten permulaan tidur lebih

pendek dari kontrol. Sedangkan 36,4% subjek yang tidur disebabkan oleh lorazepam menunjukkan pemanjangan masa laten permulaan tidur. Hal ini mungkin disebabkan oleh terjadinya *First Night Effect (FNE)*. Lorazepam mempunyai rata-rata masa laten permulaan tidur $12,77 \pm 9,63$ menit, yaitu 17% lebih lambat dari kontrol ($10,91 \pm 6,3$ menit) sedangkan *Coriandri fructus* mempunyai rata-rata masa laten permulaan tidur ($6,55 \pm 5,35$ menit) lebih cepat 40% dari kontrol. Jumlah sampel yang kecil mengakibatkan kegagalan pada satu subjek meningkatkan kemungkinan terjadinya kesalahan tipe II. Persiapan subjek yang gagal disebabkan oleh banyaknya variabel yang mempengaruhi tidur. Untuk mendeteksi perbedaan pada hipnotik ringan seperti *Coriandri fructus* diperlukan sampel yang lebih besar dari sampel minimal, karena perbedaan yang dihasilkan tidak berbeda jauh dari kontrol sehingga tidak berbeda bermakna secara statistik. Seperti disebutkan oleh Weiss (1986) bahwa uji klinik yang memberikan hasil tidak berbeda secara bermakna antar perlakuan terjadi karena perbedaan sebenarnya antar perlakuan terlalu kecil untuk dapat dipercaya terdeteksi dalam uji klinik. Pada tahap perencanaan suatu uji klinik terdapat dua cara yang dapat dicoba untuk membuat hasil negatif palsu berkurang yaitu jumlah subjek yang diteliti diperbesar, atau intervensi yang dipilih dibuat seberbeda mungkin dari yang diberikan pada kelompok pembandingan.

Parameter masa laten terjadinya episode pertama *REMS* sedikit terpengaruh oleh *FNE* atau penggunaan lorazepam, dimana lorazepam memanjangkannya dibanding kontrol. Sedangkan *Coriandri fructus* berada diantara lorazepam dan kontrol. Dengan demikian *Coriandri fructus* tidak terlalu menekan masa laten terjadinya episode pertama *REMS* dibanding lorazepam. Lorazepam memanjangkan masa laten terjadinya episode pertama

REMS 27% dibandingkan kontrol ($159 \pm 59,823$ vs $124,82 \pm 68,96$ menit), sedangkan *Coriandri fructus* hanya 18% ($147,82 \pm 70,916$ vs $124,82 \pm 68,96$ menit).

Subjek-subjek pada penelitian ini mengalami kehilangan waktu keseluruhan tidur *REM*, terutama pada tidur yang disebabkan oleh lorazepam. Hal ini dapat disebabkan oleh terjadinya *FNE* dan/atau penggunaan lorazepam. Tidur *REM* biasanya mengisi sekitar 20-25% tidur dan terjadi dalam empat sampai enam siklus yang terpisah. Sedangkan dalam penelitian ini tidur yang disebabkan oleh lorazepam hanya 14 % diisi oleh *REM*, tidur yang disebabkan oleh *Coriandri fructus* 15% diisi oleh *REM*, dan kontrol memiliki 16% *REM* dari seluruh waktu tidur.

Efek benzodiazepin pada arsitektur tidur telah diketahui dengan baik. Kebanyakan benzodiazepin menurunkan masa laten *permulaan* tidur, khususnya pada penggunaan yang pertama, dan mengurangi jumlah bangun. Sebagian besar benzodiazepin meningkatkan latensi *REM* (Nishino *et al.*, 1998). Benzodiazepin secara umum mengurangi tidur *REM* tetapi meningkatkan jumlah siklus tidur, dan dengan demikian, jumlah mimpi (Ballenger, 1998).

Sedangkan secara empiris *Coriandri fructus* disebutkan mempunyai sifat sebagai hipnotik sedatif (Perry, 1980). Namun demikian, data kami menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kualitas tidur malam hari pada subjek yang tidur disebabkan oleh lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa *Coriandri fructus* cenderung berfungsi mempercepat tidur dibanding lorazepam dan kontrol. Lorazepam juga cenderung menekan munculnya episode pertama *REMS* dan waktu keseluruhan *REMS* dibandingkan kontrol dan *Coriandri fructus*. Namun demikian tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter yang digunakan untuk menilai kualitas tidur.

Terdapat lima kemungkinan untuk kegagalan kami mendeteksi perbedaan kualitas tidur malam hari dan kekantukan pada siang hari antara tidur yang disebabkan oleh lorazepam, kontrol, dan *Coriandri fructus*. Pertama, ukuran sampel pada penelitian kami kecil sehingga kemungkinan terjadi kesalahan tipe II. Sampel pada penelitian kami dihitung untuk mencapai kuasa uji 80 % untuk mendeteksi suatu perbedaan yang relevan secara klinik yaitu 20% dengan α kurang dari 0,05. Hal ini berarti bahwa jumlah sampel bukan merupakan alasan untuk kegagalan mendeteksi perbedaan kualitas tidur malam hari dan kekantukan pada siang hari.

Kedua, pada penelitian kami tidak dilakukan penyilangan urutan. Lorazepam diberikan pada malam pertama penelitian dengan tujuan menghilangkan *FNE*, yaitu tidur dan mimpi yang khas pada malam pertama tidur di laboratorium yang relatif terhadap malam-malam berikutnya. Hal ini mungkin menjadi salah satu penyebab kegagalan kami mendeteksi perbedaan yang ada, karena pada penelitian *crossover* penting untuk mengikutsertakan semua urutan yang mungkin, karena efek terapi dapat dikaburkan oleh urutan yang diberikan (Louis *et al.*, 1984 cit. Weiss, 1986). Lorazepam pada penelitian ini diberikan pada malam pertama tidur di laboratorium dengan tujuan menghilangkan *FNE*. Namun demikian dari hasil penelitian diketahui bahwa ternyata usaha ini gagal yaitu *FNE* tetap terjadi. Terjadinya *FNE* dapat dilihat dari parameter masa laten permulaan tidur dan *REM*. Tiga puluh enam persen subjek mengalami pemanjangan masa laten permulaan tidur, sementara 72,73% subjek mengalami kehilangan *REM*.

Dari gagal nya kami menghilangkan *FNE* dengan pemberian lorazepam dapat dipetik pelajaran bahwa seharusnya rancangan penelitian yang digunakan adalah dengan mencoba

semua urutan perlakuan yang ada sehingga dengan demikian *FNE* akan tersebar di seluruh perlakuan

Ketiga, ketiga kelompok mengalami kehilangan tidur *REM*, terutama pada malam pertama tidur di laboratorium. Pada kelompok lorazepam mungkin terjadi karena *FNE* dan penggunaan lorazepam, sedangkan pada kelompok kedua dan ketiga mungkin karena adanya periode *wash out*. Selain mungkin juga disebabkan adanya kabel-kabel yang menempel di tubuh subjek. Dari hasil pengukuran kekantukan di siang hari dengan metode *MSLT* didapatkan hasil rata-rata masa laten permulaan tidur subjek yang mengindikasikan bahwa mereka mengalami kekantukan sedang. Urutan kekantukan di siang hari sebanding dengan urutan kehilangan *REM* pada tidur malam sebelumnya. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang mengindikasikan bahwa prevalensi kekantukan di siang hari yang berlebihan berhubungan dengan kualitas tidur. Limabelas persen dari *poor sleeper* mengeluh mengalami kekantukan di siang hari secara berlebihan, dibandingkan dengan 8,8 % pada *good sleeper* (Lugaresi *et al.*, 1983).

Keempat, asal *Coriandri fructus* yang dipakai dalam penelitian ini mungkin mempengaruhi hasil penelitian. *Coriandri fructus* dari Maroko yang dipakai dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak bermakna sebagai obat tidur, tetapi *Coriandri fructus* lokal (Indonesia) belum dapat dipastikan memberikan hasil yang sama.

Kelima, subjek tidak mematuhi aturan yang harus dipenuhi sebelum penelitian. Untuk mengontrol kebiasaan tidur, makan, dan minum, serta merokok dari subjek, sebaiknya tiga hari sebelum penelitian subjek menjalani fase “*run in*”.

Dalam penelitian tidur fase “*run in*” dilakukan dengan cara selama tiga hari berturut-turut subjek tidur di laboratorium tidur. Data pada malam pertama tidur di laboratorium tidak digunakan untuk mengeliminasi FNE. Data malam kedua tidur di laboratorium juga tidak digunakan karena pada malam kedua biasanya terjadi *rebound*. Pada malam ketiga tidur di laboratorium biasanya subjek sudah tidur dengan normal, sehingga dapat mulai diberi perlakuan (Agnew, *et. al.*, 1966).

Kesimpulan penelitian kami adalah sebagai berikut:

1. Masa laten permulaan tidur pada tidur yang diinduksi *Coriandri fructus* tidak berbeda dengan hasil yang disebabkan oleh lorazepam dan kontrol. Secara kuantitatif *Coriandri fructus* cenderung menurunkan masa laten permulaan tidur, artinya *Coriandri fructus* dapat mempercepat seseorang untuk dapat jatuh tertidur.
2. Masa laten terjadinya episode pertama *REMS* pada tidur yang diinduksi *Coriandri fructus* tidak berbeda dengan hasil induksi lorazepam dan kontrol. Secara kuantitatif lorazepam memanjangkannya dibanding kontrol. Sedangkan *Coriandri fructus* berada diantara lorazepam dan kontrol. Dengan demikian *Coriandri fructus* tidak terlalu menekan masa laten terjadinya episode pertama *REMS* dibandingkan dengan lorazepam.
3. Lamanya tidur *REM* pada tidur yang disebabkan oleh *Coriandri fructus* tidak berbeda dengan hasil yang disebabkan oleh lorazepam dan kontrol. Secara kuantitatif lorazepam menekan lamanya tidur *REM* dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan *Coriandri fructus* berada diantara lorazepam dan kontrol. Dengan demikian *Coriandri fructus* tidak terlalu menekan lamanya tidur *REM* dibandingkan dengan lorazepam.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnew, H.W., Jr., Webb, W.B., dan Williams, R.L., 1966. The First Night Effect: An EEG Study of Sleep. *Psychophysiology* 2:263.
- Ballenger, J.C., 1998. Benzodiazepines. Dalam *Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F. dan Nemeroff, C.B. Eds), second edition, The American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, London, England.
- Bonnet, M.H., 1994. Sleep Deprivation. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. & Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company.
- Carskadon, M.A. dan Dement, W.C., 1994. Normal Human Sleep: An Overview. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company.
- Carskadon, M.A. dan Dement, W.C., 1994. Monitoring and Staging Human Sleep. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. & Dement, W.C.), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company.
- Coble, P., McPartland, R.J., Silva, W.J., dan Kupfer, D.J., 1974. Is There A First Night Effect? (A Revisit). *Biological Psychiatry*, 9(2): 215-219.
- Gaillard, J.M., 1994. Benzodiazepines and GABA-ergic Transmission. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Hobbs, W.R., Rall, T.W., dan Verdoorn, T.A., 1996. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. Dalam: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman, J.G., Gilman, G.A. dan Limbird, L.E. Eds), ninth edition. McGraw-Hill.
- Lamberg, L., 1997. World Health organization Targets Insomnia. *JAMA*, 278 (20): 1652.
- , 1997. Sleep Specialists Weigh Hypnotics, Behavioral Therapies for Insomnia. *JAMA*, 278 (20): 1647-1649.
- Leger, D., 1994. The Cost of Sleep-Related Accident: A Report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*, 17(1): 84-93.
- Lugaresi, E., Cirignotta, F., Zucconi, M., Mondini, S., Lenzi, P.L. dan Coccagna, G., 1983. Good and Poor Sleepers: An Epidemiological Survey of the San Marino Population. Dalam: *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evaluation* (Guilleminault, C. dan Lugaresi, E. Eds). Raven Press. New York.

- McGuigan, F.J., 1990. *Experimental Psychology Methods and Research*, 5th edition. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Mendelson, W. 1995. *Pharmacology and Clinical Use of Sedative Drugs for Insomnia*. Paper presented at General Pharmacology and Therapeutics in Sleep. 9th Annual APPS Meeting. Nashville, Tennessee.
- Mittler, M.M., Carskadon, M.A., Czeisler, C.A., Dement, W.C., Dinges, D.F. dan Graeber, R.C., 1988. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report. *Sleep*, 11(1): 100-109.
- Nishino, S., Mignot, E., dan Dement, W.C., 1998. Sedative-Hypnotics. Dalam *Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F. dan Nemeroff, C.B. Eds), second edition, The American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, London, England.
- Perry, L.M., 1980. *Medicinal Plant of East and Southeast Asia*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, and London England.
- Roth, T., Roehrs, T.A., Carskadon, M.A. dan Dement, W.C., 1994. Daytime Sleepiness and Alertness. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger, M.H., Roth, T., dan Dement W.C. Eds), 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Shaughnessy, J., J., dan Zechmeister, E., B., 1994. Correlational Research: Surveys and Tests. Dalam: *Research Methods in Psychology*, third edition. McGraw-Hill, Inc. Singapore.
- Trevor, J.A. dan Way, W.L., 1998. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam: *Basic & Clinical Pharmacology* (Katzung, B.G.), seventh edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut.
- Weiss, N.S., 1986. *Clinical Epidemiology: The Study of the Outcome of Illness*. Oxford University Press. New York.